

## PATENT ABSTRACTS OF JAPAN

(11)Publication number : 2003-040778

(43)Date of publication of application : 13.02.2003

---

(51)Int.Cl. A61K 31/4709  
A61K 31/47  
A61K 31/4706  
A61K 31/498  
A61K 31/727  
A61K 45/00  
A61P 25/20  
A61P 25/28  
A61P 43/00  
G01N 33/15  
G01N 33/50

---

(21)Application number : 2001-227093

(71)Applicant : SANGAKU RENKEI KIKO KYUSHU:KK

(22)Date of filing : 27.07.2001

(72)Inventor : DOURA KATSUMI  
MURAKAMI IKUKO

---

(54) COMPOSITION FOR INHIBITING PRODUCTION OF PATHOLOGICAL PRION PROTEIN AND METHOD FOR INHIBITING PRODUCTION OF PATHOLOGICAL PRION PROTEIN

## (57)Abstract:

PROBLEM TO BE SOLVED: To provide a composition for inhibition of production of a pathological prion protein containing pentosan polysulfate, quinines, an agent having affinity for lysosome or a reactive dye as a compound for inhibiting production of a prion protein.

SOLUTION: This composition for inhibiting production of the pathological prion protein comprises pentosan polysulfate, quinines, the agent having affinity for lysosome or the reactive dye as the agent having affinity for lysosome or the reactive dye.

---

## LEGAL STATUS

[Date of request for examination]

[Date of sending the examiner's decision of rejection]

[Kind of final disposal of application other than the examiner's decision of rejection or application converted registration]

[Date of final disposal for application]

[Patent number]

[Date of registration]

[Number of appeal against examiner's decision of rejection]

[Date of requesting appeal against examiner's decision of rejection]

[Date of extinction of right]

(19)日本国特許庁 (J P)

## (12) 公開特許公報 (A)

(11)特許出願公開番号

特開2003-40778

(P2003-40778A)

(43)公開日 平成15年2月13日(2003.2.13)

(51)Int.Cl. <sup>7</sup>	識別記号	F I	テマコード(参考)
A 6 1 K	31/4709	A 6 1 K	31/4709
	31/47		2 G 0 4 5
	31/4706		4 C 0 8 4
	31/498		4 C 0 8 6
	31/727		

審査請求 未請求 請求項の数 9 O L (全 6 頁) 最終頁に続く

(21)出願番号	特願2001-227093(P2001-227093)	(71)出願人 800000035 株式会社産学連携機構九州 福岡県福岡市東区箱崎6丁目10番1号
(22)出願日	平成13年7月27日(2001.7.27)	(72)発明者 堂浦 克美 福岡県福岡市南区茶山6丁目16-76-701
		(72)発明者 村上 郁子 福岡県福岡市中央区大濠2丁目2-16-201
		(74)代理人 100087675 弁理士 筒井 知
		最終頁に続く

(54)【発明の名称】 病原性ブリオントンパク質生成阻害用組成物および病原性ブリオントンパク質生成阻害方法

## (57)【要約】

【課題】 ブリオントンパク質生成阻害化合物として、ペントサンポリサルフェート、キニーネ類、ライソゾーム親和性薬剤またはリアクティブ・ダイを含有する病原性ブリオントンパク質生成阻害用組成物を提供すること。

【解決手段】 病原性ブリオントンパク質生成阻害用組成物には、ブリオントンパク質生成阻害化合物として、ペントサンポリサルフェート、キニーネ類、ライソゾーム親和性薬剤またはリアクティブ・ダイが含有されている。

## 【特許請求の範囲】

【請求項1】 ブリオンタンパク質生成阻害化合物として、ペントサンポリサルフェート、キニーネ類、ライソゾーム親和性薬剤またはリアクティブ・ダイを含有することを特徴とする病原性ブリオンタンパク質生成阻害用組成物。

【請求項2】 請求項1に記載する病原性ブリオンタンパク質生成阻害用組成物において、該ライソゾーム親和性薬剤がシステインプロテアーゼ阻害剤E-64 d、キナクリンもしくはクロロキンであり、該リアクティブ・ダイがリアクティブ・グリーンもしくはリアクティブ・レッドであり、またはキニーネ類がキニーネ、8-ハイドロキシキノリン-2-カルボクスアルデヒド8-キノリルヒドラゾン、2-ビリデンカルボックスアルデヒド2-キノリルヒドラゾンまたは2,2'-バイキノリンであることを特徴とする病原性ブリオンタンパク質生成阻害用組成物。

【請求項3】 請求項1または2に記載する病原性ブリオンタンパク質生成阻害用組成物を用いることによって病原性ブリオンタンパク質の生成を阻害することを特徴とする病原性ブリオンタンパク質生成阻害方法。

【請求項4】 請求項3に記載する病原性ブリオンタンパク質生成阻害方法において、病原性ブリオンタンパク質生成阻害化合物がペントサンポリサルフェート、キニーネ類、ライソゾーム親和性薬剤またはリアクティブ・ダイであることを特徴とする病原性ブリオンタンパク質生成阻害方法。

【請求項5】 請求項3または4に記載する病原性ブリオンタンパク質生成阻害方法において、該ライソゾーム親和性薬剤がシステインプロテアーゼ阻害剤E-64 d、キナクリンもしくはクロロキンであり、該リアクティブ・ダイがリアクティブ・グリーンもしくはリアクティブ・レッドであり、またはキニーネ類がキニーネ、8-ハイドロキシキノリン-2-カルボクスアルデヒド8-キノリルヒドラゾン、2-ビリデンカルボックスアルデヒド2-キノリルヒドラゾンまたは2,2'-バイキノリンであることを特徴とする病原性ブリオンタンパク質生成阻害方法。

【請求項6】 請求項1または2に記載する病原性ブリオンタンパク質生成阻害用組成物を病原性ブリオンタンパク質生成阻害のために使用することを特徴とする病原性ブリオンタンパク質生成阻害用組成物の使用方法。

【請求項7】 請求項6に記載する病原性ブリオンタンパク質生成阻害用組成物の使用方法において、病原性ブリオンタンパク質生成阻害化合物がペントサンポリサルフェート、キニーネ類、ライソゾーム親和性薬剤またはリアクティブ・ダイであることを特徴とする病原性ブリオンタンパク質生成阻害用組成物の使用方法。

【請求項8】 請求項6または7に記載する病原性ブリオンタンパク質生成阻害用組成物の使用方法において、

該ライソゾーム親和性薬剤がシステインプロテアーゼ阻害剤E-64 d、キナクリンもしくはクロロキンであり、該リアクティブ・ダイがリアクティブ・グリーンもしくはリアクティブ・レッドであり、またはキニーネ類がキニーネ、8-ハイドロキシキノリン-2-カルボクスアルデヒド8-キノリルヒドラゾン、2-ビリデンカルボックスアルデヒド2-キノリルヒドラゾンまたは2,2'-バイキノリンであることを特徴とする病原性ブリオンタンパク質生成阻害用組成物の使用方法。

10 【請求項9】 超短期間発症型マウスと、浸透圧ポンプとから構成されていることを特徴とする治療薬剤評価システム。

## 【発明の詳細な説明】

## 【0001】

【発明の属する技術分野】この発明は、病原性ブリオンタンパク質生成阻害用組成物に関し、更に詳細には、病原性ブリオンタンパク質生成阻害方法ならびに病原性ブリオンタンパク質生成阻害用組成物の使用方法および治療薬剤評価システムに関する。

## 【0002】

【従来の技術】ヒトのクロイツフェルト・ヤコブ病、ゲルストマン・ストロイスラー・シャインカー症候群、致死性家族性不眠症や、動物のスクレイビーやウシ海綿状脳症（狂牛病）などのブリオン病は、病原因子ブリオン、すなわち病原性ブリオンタンパク質により中枢神経系が傷害され発症するが、発症後の経過は速く必ず死の転帰をとる神經難病であり、これまでに有効な治療法はない。ブリオン病の生前診断は比較的困難であり、ましてや発症前あるいは発症早期の早期診断は不可能である。実験的には末梢からの感染において感染以前あるいは感染早期（すなわち病原因子が中枢神経系に到達する以前）であれば有効性がみられるとの報告のある化合物はあるが、中枢神経系が病原因子で侵され症状が出現した以降の投与で延命効果が期待されるような実際の臨床で使用できるような治療薬剤の報告はなかった。

【0003】なお、ペントサンポリサルフェートは、末梢からの感染に対して極早期の投与でのみ有効であり、中枢神経系に感染因子が到達した場合や中枢神経系内に直接感染した場合は無効であることが報告されてきた（Ehlers B, Rudolf R, Diringer H. The reticuloendothelial system in scrapie pathogenesis. J Gen Virol 1984;65:423-428; Diringer H, Ehlers B. Chemoprophylaxis of scrapie in mice. J Gen Virol 1991;72:457-460; Ladogana A, Casaccia P, Ingrosso L et al. Sulphate polyanions prolong the incubation period of scrapie infected hamsters. J Gen Virol 1992;73:661-665; Farquhar C, Dickinson A, Bruce M. Prophylactic potential of pentosan polysulphate in transmissible spongiform encephalopathies. Lancet 1999;353:117）。そのため、ペントサンポリサルフェートは、実際の

プリオントン病治療には役立たないと考えられてきた。

【0004】

【発明が解決しようとする課題】本発明者は、プリオントン病化学療法剤開発の基礎研究として、*in vitro*においてプリオントン病の病原因子の本体である病原性プリオントンタンパク質の生成を阻害する化合物、すなわちプリオントン病治療候補化合物を臨床応用可能な薬剤の中から探索してきた。そこで、実際の臨床で使用することを想定して中枢神経系が病原因子で侵されてからも治療効果があるかどうかを検討する*in vivo*薬剤評価システムを開発し、いくつかの候補化合物を脳腔内投与して罹患個体の延命が得られるかどうかを検討し、プリオントン病治療薬剤として実用性のある薬剤を発見した。

【0005】したがって、この発明は、病原性プリオントンタンパク質生成阻害用組成物を提供することを目的とする。また、この発明は、病原性プリオントンタンパク質の生成を阻害することからなる病原性プリオントンタンパク質生成阻害方法を提供することを別の目的とする。更に、この発明は、病原性プリオントンタンパク質生成阻害用組成物を病原性プリオントンタンパク質生成阻害のために使用することからなる病原性プリオントンタンパク質生成阻害用組成物の使用方法を提供することを別の目的とする。その上、この発明は、超短期間発症型マウスと、浸透圧ポンプとから構成されている治療薬剤評価システムを提供することを別の目的にしている。

【0006】

【課題を解決するための手段】上記目的を達成するために、この発明は、プリオントンタンパク質生成阻害化合物を含有する病原性プリオントンタンパク質生成阻害用組成物を提供する。また、上記別の目的を達成するために、この発明は、病原性プリオントンタンパク質の生成を阻害することからなる病原性プリオントンタンパク質生成阻害方法を提供する。上記更に別の目的を達成するために、この発明は、病原性プリオントンタンパク質生成阻害用組成物を病原性プリオントンタンパク質生成阻害のために使用することからなる病原性プリオントンタンパク質生成阻害用組成物の使用方法を提供する。その上、この発明は、超短期間発症型マウスと、浸透圧ポンプとから構成されている治療薬剤評価システムを提供する。

【0007】この発明のそれぞれの好ましい態様においては、病原性プリオントンタンパク質生成阻害化合物としては、例えば、ペントサンポリサルフェート、キニーネ類、ライソゾーム親和性薬剤またはリアクティブ・ダイのいずれかが挙げられる。また、それらの病原性プリオントンタンパク質生成阻害化合物において、該ライソゾーム親和性薬剤としては、システムプロテアーゼ阻害剤E-64d、キナクリンもしくはクロロキンが挙げられ、また該リアクティブ・ダイとしては、例えばリアクティブ・グリーンもしくはリアクティブ・レッドなどが挙げられる。また、キニーネ類としては、キニーネの他に、

8-ハイドロキシキノリン-2-カルボクスアルデヒド 8-キノリルヒドラゾン、2-ビリデンカルボックスアルデヒド 2-キノリルヒドラゾンまたは2,2'-バイキノリンなどが挙げられる。

【0008】

【発明の実施の態様】この発明に係る病原性プリオントンタンパク質生成阻害用組成物は、例えば、病原性プリオントンタンパク質生成阻害化合物として、ペントサンポリサルフェート、キニーネ類、ライソゾーム親和性薬剤またはリアクティブ・ダイを含有していることを特徴としている。かかる病原性プリオントンタンパク質生成阻害化合物のうちで、該ライソゾーム親和性薬剤としては、例えば、システムプロテアーゼ阻害剤E-64d、キナクリンもしくはクロロキンなどが挙げられ、また該リアクティブ・ダイとしては、例えばリアクティブ・グリーンもしくはリアクティブ・レッドなどが挙げられる。

【0009】この発明に係るこれらの化合物について、比較的短期間に薬剤の絶対的効果を確認できる*in vivo*治療薬剤評価システム（プリオントン病超短期間発症型マウスと脳内持続注入器具を利用したシステム）を用いて、その延命効果を検討したところ、いずれの化合物も脳室内持続投与にて脳内感染したプリオントン病罹患個体の延命に効果があり、脳内持続投与の期間が4週間と限定されていたにもかかわらず化合物の注入が終わった後も長期生存するものも観察された。しかも、脳内感染後かなりの期間（潜伏期間の7分の5、すなわち7割以上）経過した後の投与であっても極めて有効であるものもあった。ペントサンポリサルフェートは、末梢からの感染に対して極早期の投与でのみ有効であり、中枢神経系に感染因子が到達した場合や中枢神経系内に直接感染した場合は無効であるため実際のプリオントン病治療には役立たないとされてきた。しかしながら、この発明では中枢神経系への直接の化合物の注入により実際のプリオントン病治療に極めて有効であることが判明した。他方、ペントサンポリサルフェートを除く上記の化合物がプリオントン病治療に有効であることは、これまで一切知られていなかった。

【0010】この発明に使用する病原性プリオントンタンパク質生成阻害用組成物は、注射剤などの液状組成物であるのが好ましい。用量は、組成物の種類などにより当然変わるものでも、一般には1μg～1mμg/kg/日の範囲であるのがよい。

【0011】

【実施例】この発明を実施例によって説明する。

(実施例1)

(*in vivo*薬剤評価システムの作製) 本実施例においては、超短期間発症型マウスとして、ハムスター型プリオントンタンパク質を高発現するする遺伝子改変マウスTg7を使用した。Tg7マウスは、最短の潜伏期間を示す動物であり、1%263K(ハムスター病原体株)脳乳剤20μlを脳

内に接種すると約7週間で死に至る。なお、この発明に使用される超短期間発症型マウスとしては、Tg7マウスに限定されることはなく、目的を達成することが出来る実験動物であればいずれも使用することができる。Tg7マウスに1%263K脳乳剤20μlを脳内に接種して脳内感染させ、その後1.5週目または5週目（脳内に広汎な病原性ブリオンタンパク質の沈着が免疫組織学的に明らかに証明される時期）にAlzet浸透圧ポンプをマウス皮下に埋め込み脳内にカニューレを留置することにより脳内への持続的な化合物の注入を4週間行い、脳内感染よりマウスが死亡するまでの生存期間への効果を検討した。各種化合物につき2種の異なる濃度を検定した。各濃度群につき4または5匹のマウスを用いて実験を行った。

## 【0012】（結果）

（対照群）Alzet浸透圧ポンプの設置によるマウスへの毒性を生食を充填したAlzet浸透圧ポンプの設置後6ヶ月にわたり観察しているが、マウスへの明らかな毒性は観察されていない。次に、脳内感染後1.5週目または5週目に生食を充填したAlzet浸透圧ポンプの設置群と未設置群を比較したところ潜伏期間に有為な差は見られず、表に示すようにいずれも接種後5-2日前後で死亡した。

【0013】（ライソゾーム親和性薬剤）システインプロテアーゼ阻害剤E-64dは2.5 nmol/日×4週間脳内持続投与では脳内感染後1.5週目より投与を開始したものでは対照に比して7日間の生存期間延長が観察された。脳内感染後5週目より投与を開始しても8日間の生存期間の延長が認められた。10 nmol/日×4週間投与では脳内感染後1.5週目より脳内持続投与を開始した群に若干の延命効果がみられたが、同5週目からの投与では有為な生存期間の延長は観察されなかった。キナクリンは、0.25 nmol/日あるいは2 nmol/日×4週間脳内持続投与のいずれにおいても脳内感染後1.5週目よりも5週目より投与を開始した群においてより延命効果がみられ、対照に比し6～7日間の生存期間の延長が観察された。クロ

ロキンも、キナクリンと同様に、0.25 nmol/日あるいは2 nmol/日×4週間脳内持続投与のいずれにおいても脳内感染後1.5週目よりも5週目より投与を開始した群において延命効果がみられ、対照に比し5日間の生存期間の延長が観察された。

【0014】（リアクティブ・ダイ）リアクティブ・グリーン19は0.5 μg/日×4週間脳内持続投与では脳内感染後1.5週目より投与を開始した群において若干の延命効果がみられた。一方、5 μg/日×4週間脳内持続投与では脳内感染後1.5週目より投与を開始した群で対照に比し14日間の生存期間の延長が観察され、同5週目より投与を開始した群でも8日間の延命効果が観察された。リアクティブ・レッド120もリアクティブ・グリーン19と同様に0.5 μg/日×4週間脳内持続投与では脳内感染後1.5週目より投与を開始した群において若干の延命効果がみられた。一方、5 μg/日×4週間脳内持続投与では脳内感染後1.5週目より投与を開始した群で対照に比し10日間の生存期間の延長が観察され、同5週目より投与を開始した群でも5日間の延命効果が観察された。

【0015】（キニーネ）キニーネは、いずれも脳内感染後5週目より脳内持続投与を開始したが、1.5 nmol/日×4週間投与群では対照に比して12日間の延命効果が見られた。しかし、7.5 nmol/日×4週間投与群では効果は明らかではなかった。

【0016】（ペントサンポリサルフェート）脳内感染後1.5週目よりペントサンポリサルフェート0.4 μg/日×4週間脳内持続投与群では対照に比して約1.6倍（52日→80日）の生存期間延長が見られ、さらに4 μg/日×4週間投与群では対照に比して約2.8倍（52日→142日）の生存期間延長が観察された。また脳内感染後5週目より4 μg/日×4週間脳内持続投与群では対照群に比し約2倍（52日→100日）の生存期間延長が観察された。

## 【0017】

【表1】

## 各種薬剤のプリオントン病治療効果

		感染から死亡までの期間(日) 平均±標準偏差 (個体数)	
無処置		52±2.9 (8)	
薬剤	濃度 (4週間投与)	感染から死亡までの期間(日) 平均±標準偏差 (個体数)	
		脳内感染後 1.6週	脳内感染後 6週
生食		より脳内投与	より脳内投与
生食+25% DM30		52±0.5 (4)	52±1.7 (4)
R-644	2.5 nmol/日	52±1.9 (5) *	52±3.0 (5)
	10 nmol/日	55±1.6 (5) **	54±1.3 (5)
キナクリン	0.25 nmol/日	58±0.7 (5) *	59±3.0 (5) *
	2 nmol/日	55±1.3 (5) **	58±2.3 (5) *
クロロキン	0.25 nmol/日	55±2.1 (4)	57±3.4 (5) **
	2 nmol/日	55±3.2 (4)	57±2.4 (5) **
リアクティブ	0.5 μg/日	55±1.9 (5) **	51±1.6 (5)
リーン19	5 μg/日	66±1.6 (5) *	60±3.0 (5) *
リアクティブル	0.5 μg/日	50±2.1 (4) **	52±1.6 (4)
ッド120	5 μg/日	62±3.2 (5) *	57±3.1 (5) **
キニーネ	1.5 nmol/日		84±3.4 (5) *
	7.5 nmol/日		55±1.1 (5)
ペントサンボリ	0.4 μg/日	80±8.5 (4) *	55±1.3 (4)
サルフェート	4 μg/日	142±10.8 (4) *	100±8.3 (4) *

\* p &lt; 0.01, \*\* p &lt; 0.05

【0018】(実施例2)キニーネ以外のキニーネ類の化合物としては、例えば、8-ハイドロキシキノリン-2-カルボクスアルデヒド 8-キノリルヒドラゾン(8-hydroxyquinoline-2-carboxaldehyde 8-quinolylhydrazone)、2-ビリデンカルボックスアルデヒド 2-キノリルヒドラゾン(2-pyridinecarboxaldehyde 2-quinolylhydrazone)、2,2'-バイキノリン(2,2'-biquinoline)などが挙げられ、それらの化合物について病原性プリオントンバク質の生成阻害活性を検討した。米国National Institute of Healthロッキー山脈研究所で樹立されたプリオントン持続感染神経芽細胞腫細胞を10% Fetal Bovine Serum加Eagle's Minimum Essential Mediumで培養した。confluent細胞数の10分の1の細胞を播き、様々な濃度の化合物を培地中に加え、4日間培養を続けた。細胞をPhosphate Buffer Saline(PBS)で洗浄したのち、生細胞数を数え化合物の細胞増殖への影響を調べた。対照(溶媒のみ)群に比し生細胞数の少ない試薬濃度群は以下の病原型プリオントンバク質解析から除いた。培養細胞を細胞溶解バッファー(0.5% NP-40, 0.5% Na deoxycholate, PBS)で溶かしDNAなどの不溶性成分を低速遠心で除いた。25mg/ml Proteinase Kを加え、37°C 30分反応させPhenylmethylsulfonyl Fluorideで反応を止めたのち、330,000×g, 20°C, 1時間遠心し、得られた沈殿をSDS-PAGE, Western blot法で解析した。抗体はマウス型プリオントンバク質のAA89-103, AA218-232の合成ポリペプチドを兔に免疫して得られた2種を用いた。シグナル検出は化学発光法を用いた。

## 【0019】(キニーネ)(対照)

50 μM以上の濃度では神経芽細胞腫細胞の増殖に障害が見られた。細胞増殖に障害が出ない50 μM未満の濃度では病原型プリオントンバク質生成阻害効果が見られ、病原型プリオントンバク質生成を50%阻害するのに必要な濃度(IC50)は5 μMと10 μMの間であった。

## 【0020】(8-ハイドロキシキノリン-2-カルボクス

アルデヒド 8-キノリルヒドラゾン) 2.5 μM以上の濃度では神経芽細胞腫細胞の増殖に障害が見られた。病原型プリオントンバク質生成阻害効果が見られ、そのIC50は10 nM前後であった。

(2-ビリデンカルボックスアルデヒド 2-キノリルヒドラゾン) 1 μM以上の濃度では神経芽細胞腫細胞の増殖に障害が見られた。検討した10nMまでの濃度で完全な病原型プリオントンバク質生成阻害効果が見られ、そのIC50は10 nM未満であった。

(2,2'-バイキノリン) 検討した5 μM以下の濃度では細胞の増殖に障害が見られなかった。病原型プリオントンバク質生成阻害効果が見られ、そのIC50は1nMと10 nMの間であった。

【0021】本実施例により、キニーネ類がプリオントン病の細胞培養モデルで病原性プリオントンバク質の生成阻害に極めて有効であることが証明された。そのいずれの化合物のIC50も10 nM未満であり、キニーネのIC50のおよそ千分の1である。これらのIC50は、この細胞培養モデルで病原性プリオントンバク質生成阻害による抗プリオントン作用効果が既報の化学物質の中でもっとも高いとされているCongoredのIC50を凌ぐものである。

## 【0022】

【発明の効果】この発明に係るin vivo薬剤評価システムは、超短期間発症型マウスと浸透圧ポンプを用いたシステムであって、プリオントン病の標的臓器である脳への薬剤の移行性に煩わされることなく薬剤の絶対的効果を比較的短期間に判定することができる方法である。その結果、いずれの化合物も脳室内持続投与にて脳内感染したプリオントン病罹患個体の延命に効果があった。特にペントサンボリサルフェートに極めて著明な効果が認められ、脳内持続投与の期間が4週間と限定されていたにもかかわらず化合物の注入が終わった後も罹患マウスはかなり長期間生存することが観察された。しかも脳内感染後かなりの期間が経過し(潜伏期間の7分の5すなわち7割

以上を経過)、脳内に病原性ブリオンタンパク質の沈着が広汎に生じた後の投与であっても極めて有効であった。また、ライソゾーム親和性薬剤は脳内感染後の早期よりも進行期において投与を行った方がより有効である傾向があった。ベントサンポリサルフェートやリアクティブ・ダイはブリオンタンパク質に直接作用すること、ライソゾーム親和性薬剤はブリオンタンパク質には直接作用しないことを *in vitro* の実験より明らかにしており、これらの作用機序の異なる化合物を用いた併用療法がブリオン病の治療効果を高めることができると期待される。これまでにブリオン病は直接脳内感染した場合や、末梢からの感染であっても感染因子が中枢神経系に到達した以降は化学療法の効果は期待出来ないと考えられてきた。今回の研究により標的臓器である中枢神経系への直接の上記化合物の注入によりブリオン病の治療が可能であることが確認された。ヒトにおいてはOmmaya tubeを利用し脳室内・脳槽内に上記化合物を一定期間持続注入することによりハイリスクの人たちの発症を予防し、発症者の生命予後を改善することが期待できる。

【0023】「タンパク質の立体構造異常→タンパク質の不溶化→不溶化タンパク質の細胞内あるいは組織内沈着」が発症基盤である「コンフォメーション病」(Carr et al RW, Lomas DA. Conformational disease. Lancet 19\*

\* 97;350:134-138)と総称される難病には、ブリオン病以外にも、ハンチントン病や遺伝性脊髄小脳変性症等のボリグルタミン病、アルツハイマー病、ビック病、進行性核上性麻痺、大脳皮質基底核変性症、バーキンソン病、レビー小体病、多系統変性症、筋萎縮性側索硬化症、原発性アミロイドーシス、二次性アミロイドーシスなどの疾患がある。これらの難病の病態形成には、タンパク質の正常立体構造の品質管理機構の破綻が共通している。沈着したタンパク質は、タンパク質の一次構造(すなわち、タンパク質の種類)に関係なく共通なβシートに富む立体構造をとっている。このβシートに富む立体構造への変換にはライソゾーム内の酸性環境などが共通に関与していることが指摘されている。そのため、βシートに富む立体構造に作用するベントサンポリサルフェートやリアクティブ・ダイが、またタンパク質のβシートに富む立体構造への構造変換に間接的に作用するライソゾーム親和性薬剤が、ブリオン病以外のコンフォメーション病やアミロイドーシス等で病因の中心となっている異常沈着蛋白の生成阻害に対しても有効であると考えられる。したがって、この発明に係る組成物は、ブリオン病だけでなく、アルツハイマー病をはじめとした他のコンフォメーション病やアミロイドーシス等の治療薬への臨床応用が十分に期待できる。

---

#### フロントページの続き

(S1) Int.C1.*	識別記号
A 6 1 K	45/00
A 6 1 P	25/20
	25/28
	43/00
G 0 1 N	33/15
	33/50

F I	マークコード(参考)
A 6 1 K	45/00
A 6 1 P	25/20
	25/28
	43/00
G 0 1 N	33/15
	33/50

F ターム(参考) 2G045 AA29 AA40 BA13 BB20 CB01  
CB17 CB26 DA36 FB13 GC22  
4C084 AA17 NA14 ZA152 ZA162  
ZC022 ZC202  
4C086 AA01 AA02 BC28 CB09 CC06  
EA26 MA01 MA04 NA14 ZA15  
ZA16 ZC02 ZC20

THIS PAGE IS BLANK (USP10)